La réponse immunitaire spécifique cellulaire et humorale

I- Introduction :

La réponse immunitaire met en jeu deux types d'immunité :

a- Immunité innée :
C'est une réponse immédiate et repose sur l'action conjointe de molécules solubles, comme les interférons ou le complément, de cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires neutrophiles) qui reconnaissent des motifs moléculaires partagés par les agents pathogènes et de cellules cytotoxiques (cellules NK).

b- Immunité adaptative :
Elle se met en place plus tardivement (3 à 5 jours) et implique des lymphocytes T et B spécifiques d'antigène dont l'activation va permettre d'éliminer le pathogène et d'engendrer une mémoire immunologique assurant une protection durable.

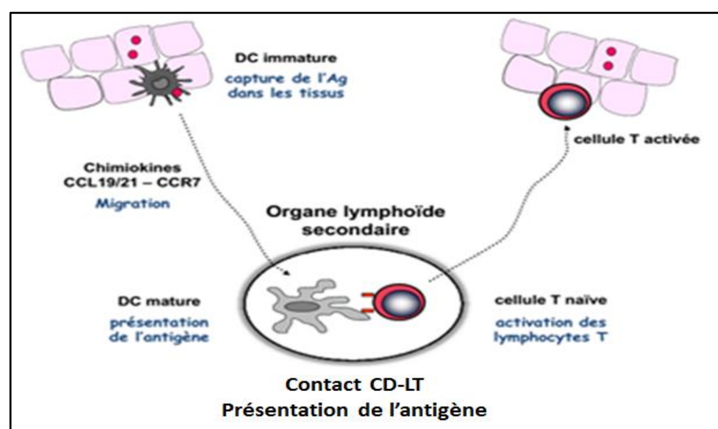
Les lymphocytes T seront responsables de la **réponse cellulaire** et les lymphocytes B de la **réponse humorale**.

A- La réponse immunitaire cellulaire :

La réponse immunitaire cellulaire commence par une reconnaissance de l'antigène par **les cellules présentatrices d'antigènes « CPA ».** On distingue trois types de CPA: Les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B.

Les cellules dendritiques sont des CPA dites « professionnelles » car ce sont les seules CPA capables d'activer les lymphocytes T_naïfs. Ces cellules constituent le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Ces dernières, captent l'antigène, s'activent et migrent vers les organes lymphoïdes secondaires site de présentation des antigènes aux lymphocytes T.

Les cellules T reconnaissent l'antigène « Ag » sous forme de peptide lié à une molécule du CMH, et donc l'Ag doit être apprêté et présenté. Ceci aboutit à l'activation des cellules T, leur prolifération et différenciation en cellules effectrices. Ces effecteurs générés vont migrer vers les foyers infectieux ou le contact avec l'Ag déclenche leurs fonctions effectrices.

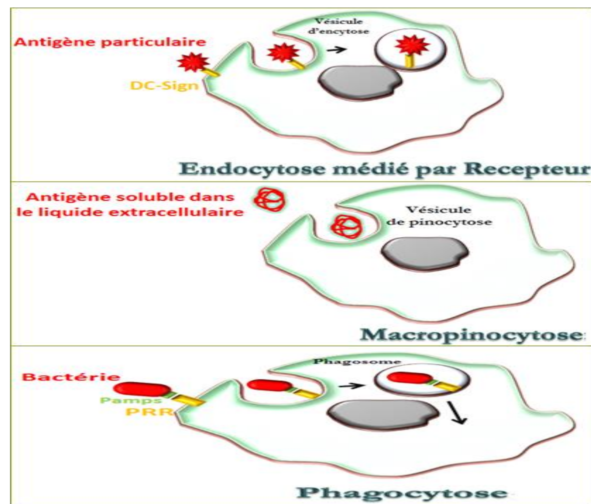


B- Etapes de la réponse cellulaire :

A- Reconnaissance et capture de l'antigène :

Les cellules dendritiques sont dispersées dans la majorité des tissus et se trouvent dans un état **immature.** Dans cet état, elles disposent d'une grande capacité à reconnaître et à capturer les antigènes.

Les cellules dendritiques immatures peuvent capturer les antigènes par de multiples mécanismes. On distingue : *La macro pinocytose, l'endocytose et la phagocytose.*



Mécanismes de capture antigénique des CPA

Une fois l'antigène capturé, plusieurs événements s'enchaînent et se succèdent dans la vie des cellules dendritiques, pour aboutir à leur maturation et à l'apprêtement de l'antigène.

1- *Apprêtement de l'antigène :*

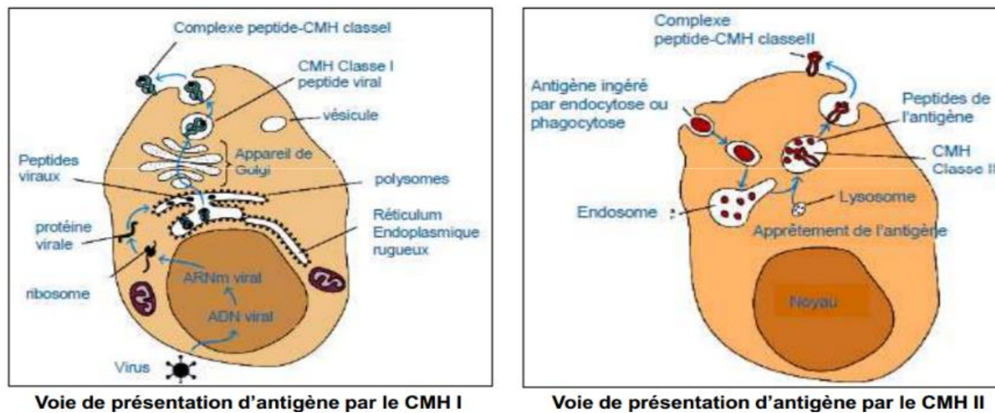
L'apprêtement est le processus qui permet la dégradation de l'antigène et son chargement sur les molécules HLA, à fin qu'il soit présenté aux lymphocytes T. Il existe deux voies d'apprêtement :

a- *La voie exogène ou endocytaire :*

L'antigène exogène est capté puis endocyté afin d'être dégradé en peptides antigénique ; Ces peptides vont être chargés sur des molécules **HLA classe II** pour être exposés à la surface de la cellules présentatrice et présentés **aux cellules T CD4+.**

b- *La voie endogène :*

Les antigènes endogènes sont produits à l'intérieur de la cellule hôte (les protéines virales synthétisées à l'intérieur de la cellule infectée par exemple); cet antigène va subir une protéolyse en petits peptides d'environs 9 acides aminés qui vont être chargés sur des molécules **HLA classe I** puis exposés à la surface de la cellules présentatrice et présentés **aux cellules T CD8+.**



Voie de présentation d'antigène par le CMH I **Voie de présentation d'antigène par le CMH II**

La cellule dendritique après avoir capter et apprêter l'antigène migre vers les organes lymphoïdes secondaires, site de présentation antigénique.

B- Présentation de l'antigène aux lymphocytes T et génération des effecteurs:

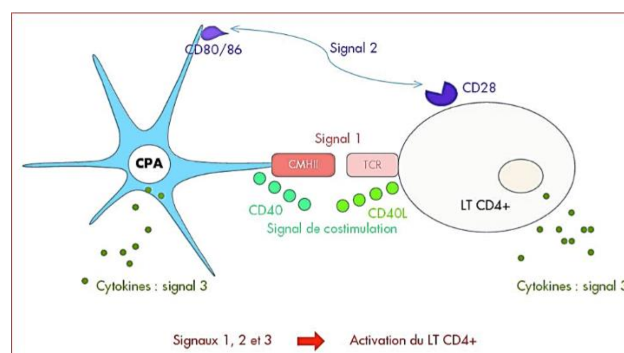
1- *Activation des lymphocytes T CD4+ :*

L'interaction entre les lymphocytes T naïfs et les cellules dendritiques a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes T naïfs circulent continuellement vers ces organes lymphoïdes secondaires où ils arrivent par la circulation sanguine.

Les lymphocytes T naïfs balayent alors la surface des cellules dendritiques présentes. Ils peuvent établir des liaisons de faible affinité via les molécules d'adhésion ICAM-3 et CD2. Si aucune liaison de haute affinité n'est établie entre le TCR et le complexe peptide-CMH, le lymphocyte T naïf quitte le ganglion par le vaisseau lymphatique efférent.

A l'opposé, si le TCR reconnaît spécifiquement le complexe peptide-CMH, une forte liaison est établie.

a- Signaux d'activation du LT :



Vue d'ensemble des signaux nécessaire à l'activation du LT CD4+

- **Premier signal : engagement du TCR**

Cette interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH ou **premier signal** de l'activation du lymphocyte T donne un signal de **spécificité** puisque seuls les lymphocytes présentant un TCR donné seront activés. Cette interaction est renforcée par les « co-récepteurs » CD4.

D'autres molécules vont également intervenir afin d'augmenter l'intensité et la durée du premier signal, notamment des molécules d'adhésion CD2, LFA-1.

- **Deuxième signal : co-stimulation**

Un **deuxième signal** est nécessaire pour poursuivre cette activation spécifique de l'antigène. Ce signal de **co-stimulation** est indispensable pour protéger les cellules T d'une **anergie** qui interviennent en son absence.

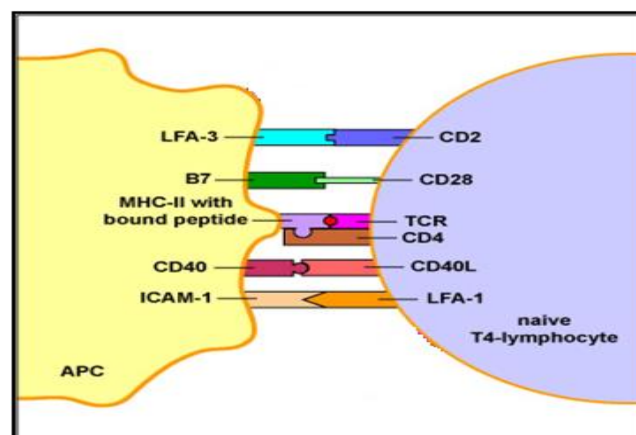
Ce signal est déclenché suit à l'interaction des molécules dites de co-stimulation, CD28 et CD40L, sur le lymphocyte T avec les molécules CD80/86 et CD40 sur les cellules dendritiques.

Une boucle positive d'activation s'établit et induit une forte prolifération des lymphocytes T spécifiques de l'antigène initialement reconnu.

Cependant, un rétrocontrôle est nécessaire afin d'empêcher une prolifération incontrôlée. La signalisation TCR/CD28 induit ainsi également l'expression de **CTLA4** (« cytotoxic T lymphocyte antigen », CD152), molécule que se lie aussi à CD80/CD86 mais avec une plus forte affinité que CD28 et ne transmet pas de signal activateur. La résultante est un signal d'inhibition de la boucle positive d'activation décrite ci-dessus.

Plusieurs autres molécules interviennent après cette « première vague » de costimulation et jouent un rôle dans la différentiation fonctionnelle des lymphocytes T : Par exemple, ICOS (« **I**nducible **cos**timulator ») et OX40 sont exprimés par les lymphocytes T et leurs ligands respectifs ICOSL et OX40L sont exprimés par les cellules présentatrices.

Une réorganisation du cytosquelette permet la formation d'une zone élargie de contact étroit entre le lymphocyte T et la cellule présentatrice d'antigène, la **synapse immunologique :**



__La synapes immunologique__

Dans la partie centrale de cette structure se localisent le TCR, le co-récepteur CD4 « ou CD8 si lymphocyte T CD8+ », la molécule CD2 et la molécule de co-stimulation CD28 et dans la partie plus périphérique les molécules d'adhésion LFA-1 et ICAM-1 ainsi que les molécules CD45 et CD43. Ces dernières sont importantes dans la régulation de la signalisation du complexe TCR-CD3.

- **troisième signal : Progression du cycle cellulaire :**

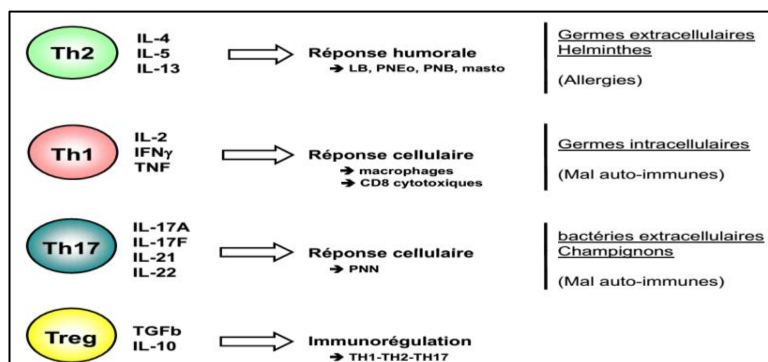
L'action conjointe des signaux délivrés par le TCR et les molécules de co stimulation permet l'expression de Plusieurs gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire ; Ainsi il y aura synthèse et sécrétion de la cytokine IL-2 avec expression de son récepteur sur le LT.

Ceci permet la progression du cycle cellulaire de la phase G0 à la phase G1 et l'activation du métabolisme nécessaire à la multiplication cellulaire.

2- *Différenciation des lymphocytes T CD4+ :*

Les signaux délivrés par les cytokines présentes dans le microenvironnement où a lieu l'interaction physique entre les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes T, contrôlent en grande partie la différenciation du LT CD4+

- En présence de l'IL-12 et IFN-γ le LT CD4+ se différencie en LT Th1,
- En présence de l'IL-4 le LT CD4+ se différencie en LT Th2.
- Sous l'effet de TGF-β et IL-6/IL-21/IL-23, le LT CD4+ se différencie en LT Th17.
- Et l'action conjointe de TGF-β et IL-2 est indispensable pour la différenciation en LT reg.



a- **Les lymphocytes Th1 :**

Les LT TH1secrettent de l'IFN-γ, du TNF-α et de l'IL-2.

Ces lymphocytes induisent le développement des réponses immunes cellulaires les plus efficaces contre les virus, bactéries et jouent un rôle important dans la défense anti tumorale.

b- **Les lymphocytes Th2 :**

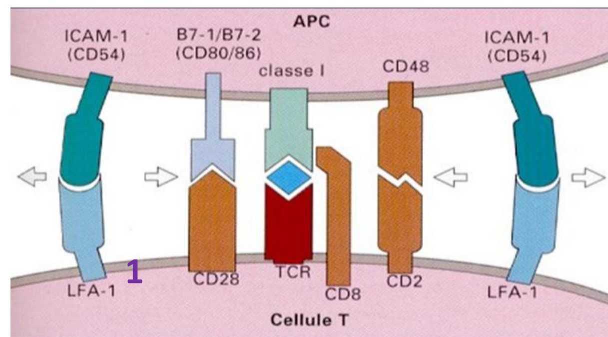
Ces cellules secrètent les cytokines IL-4, IL-5 et IL-13. Les lymphocytes Th2 soutiennent la différentiation des lymphocytes B pour la production d'anticorps. Cependant, les Th2 favorisent aussi les maladies allergiques.

Il a été démontré que le développement de ces sous-populations était mutuellement antagoniste : l'IFN-γ (la « signature » des Th1) bloque le développement des Th2 *via* l'inhibition de la production d'IL-4 (« signature » des Th2) et réciproquement.

3- *Activation des lymphocytes T CD8+ :*

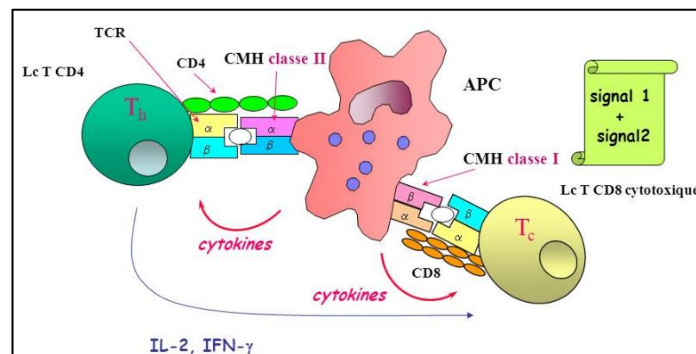
L'activation des cellules TCD8 naïves nécessite deux processus :

✓ La reconnaissance du complexe peptide CMH classe I de la cellule présentatrice d'antigène par le TCR du LT CD8+ : cette interaction directe induit l'expression des récepteurs de haute affinité à l'IL2.



Contact LTCD8+/CPA

- ✓ La stimulation par les cytokines IL2 et IFNγ secrétées par les cellules TH1 et donc la nécessité d'une interaction préalable des cellules dendritiques avec des cellules TCD4, dont l'interaction entre le CD40 et CD40L permet d'activer les cellules dendritiques et d'augmenter l'expression de molécules de co-stimulation.



Coopération TH1/ LTCD8+

Les LT CD8+ activés sont appelées cellules cytotoxiques, capables d'agir contre les cellules infectées et les cellules tumorales.

C- Mécanismes effecteurs:

1- Rôle des lymphocytes TH1 dans la défense immunitaire :

Une des fonctions principales des cellules TH1 est *l'activation des macrophages*, ce qui est essentiel pour l'élimination efficace des microbes ingérés. Cette réaction a été la base de la définition originale de l'immunité cellulaire.

Les lymphocytes T effecteurs de la sous-population TH1 qui reconnaissent les antigènes associés aux macrophages activent ces cellules, en sécrétant l'interféron γ (IFN-γ), un puissant activateur des macrophages. Ceci entraîne l'activation de l'expression de gènes codant des protéases et des enzymes lysosomiales qui stimulent la synthèse de dérivés réactifs de l'oxygène et de monoxyde d'azote aux propriétés microbicides.

Le résultat net de cette activation est l'acquisition par les macrophages de propriétés fortement microbicides qui peuvent détruire la plupart des microbes ingérés.

Les LT TH1 via les cytokines produites contribuent à **l'activation des cellules NK et des cellules LT CD8+ cytotoxiques** indispensables dans la défense anti virale et anti tumorale.

2- Rôle des lymphocytes TH2 dans la défense immunitaire :

Les cytokines produites par ces cellules sont indispensables au développement d'une réponse humorale.

La sous-population TH2 des lymphocytes T CD4+ induit une inflammation riche en éosinophiles, qui est nécessaire à la défense contre les parasites helminthiques.

Lorsque des lymphocytes TH2 différenciés reconnaissent des antigènes, ils produisent des cytokines, l'IL-4 et l'IL-5 et l'IL-10.

L'IL-4 stimule la production d'anticorps IgE, qui se lient aux récepteurs de Fc sur les mastocytes et les éosinophiles, tandis que l'IL-5 active les éosinophiles. Cette réaction est indispensable à la défense contre les infections à helminthes, car ces parasites sont tués par les protéines des granules des éosinophiles activés.

3- Rôle des LT régulateurs :

Ce sont des cellules T CD4+ dont la fonction est le contrôle périphérique des clones auto réactifs, ainsi que la régulation toute réactivité exagérée du système immunitaire après son activation. Cette fonction régulatrice est assurée par des molécules membranaires ainsi que par la production de cytokines immuno suppressives telles que TGF-β et IL-10.

4- Rôle des LTH17 :

Ce sont des cellules CD4+ qui jouent un rôle important sans l'inflammation et la défense anti infectieuse (Pathogènes extra cellulaires).Elles sont caractérisées par la capacité à produire une cytokine inflammatoire l'IL-17.

5- Fonction des LT CD8+ cytotoxiques :

Les CTL CD8+ reconnaissent les peptides associés aux molécules du CMH de classe I sur les cellules cibles « cellules infectée, cellules tumorales » et les tuent.

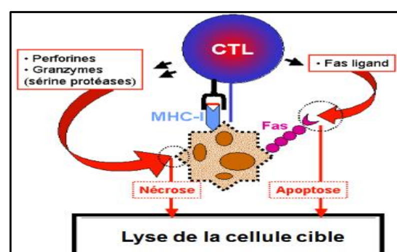
Les LTCD8+ cytotoxiques tuent leurs cibles par deux voies :

- *Voie perforines granzymes :*

Cette voie consiste en une sécrétion de granules lytiques contenant des molécules de perforines, granzymes B et granulysines : Les perforines forment des pores sur la membrane de la cellule cible permettant le passage des granzymes B et les granulysine ; Ces dernières sont capables de détruire le germe intra cellulaire et d'induire l'apoptose de la cellule cible.

- *Voie des récepteurs de mort cellulaire :*

Cette voie implique un système récepteur-contre récepteur (principalement Fas-Fas-L, et TNF-TNF-R) présent sur l'effecteur et la cible qui déclenche le signal apoptotique.



B- La réponse immunitaire Humorale :

La réponse immunitaire humorale est assurée par les lymphocytes B. Il existe deux types de réponses selon la nature de l'antigène :

- Réponse aux antigènes T dépendants.
- Réponse aux antigènes T indépendants.

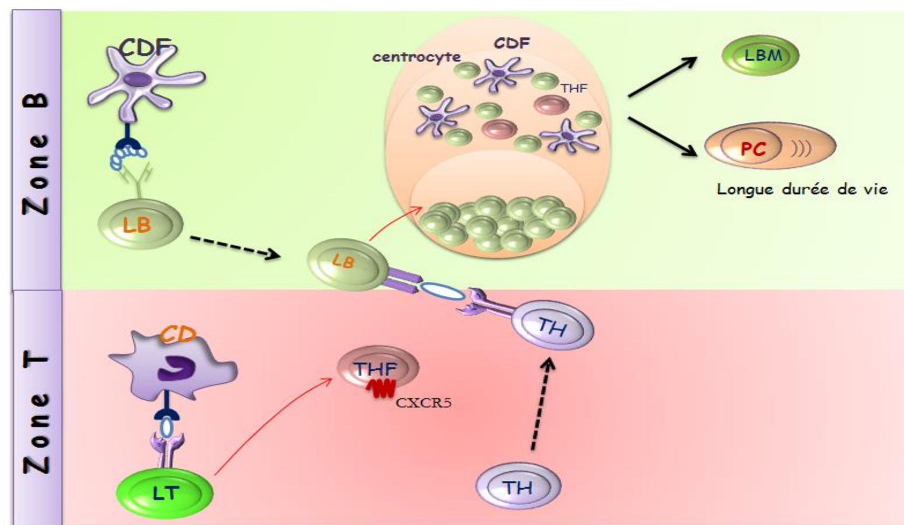
La majorité des antigènes donnant naissance à une réponse immunitaire humorale sont d'origine protéique et donc sont thymo-dépendants. Cependant il existe une minorité d'antigènes dits thymo-indépendants qui ne nécessitent pas une coopération des ly T CD4+. Ils induisent une réponse humorale faible, il n'y a pas de formation de centre germinatif, et donc les anticorps produits sont de classe IgM (pas de commutation isotypique), il n'y a pas non plus de mémoire.

Les LB responsables d'une réponse T indépendantes sont essentiellement les LB de la zone marginale de la rate, tandis que la réponse aux antigènes protéiques est assurée par les LB folliculaires.

La réponse aux antigènes T-dépendants :

La réponse T dépendante se déroule principalement en trois étapes :

1. Rencontre LB, Antigène.
2. Contact LB, TH.
3. Formation d'un centre germinatif, et différenciation en Lymphocyte B mémoire, ou en plasmocyte à longue durée de vie.



Réponse humorale T dépendante

a. Rencontre LB avec l'antigène :

Le LB pénètre à l'intérieur du ganglion à travers le HEV ; Il va être en contact un antigène soluble, ou un antigène présenté sous forme de complexe immun par la cellule dendritique folliculaire.

Une fois le BCR se lie à l'antigène, une signalisation intra cellulaire s'enclenche, favorisant l'internalisation de l'antigène, sa dégradation, et sa présentation via la molécule CMHII à un lymphocyte T Helper préalablement activé par une autre cellule dendritique.

b. Contact LB, LTH :

Ce contact consiste en une présentation de l'antigène par le LB au TH, engagement de différents signaux de co-stimulation, ainsi qu'une production de différentes cytokines.



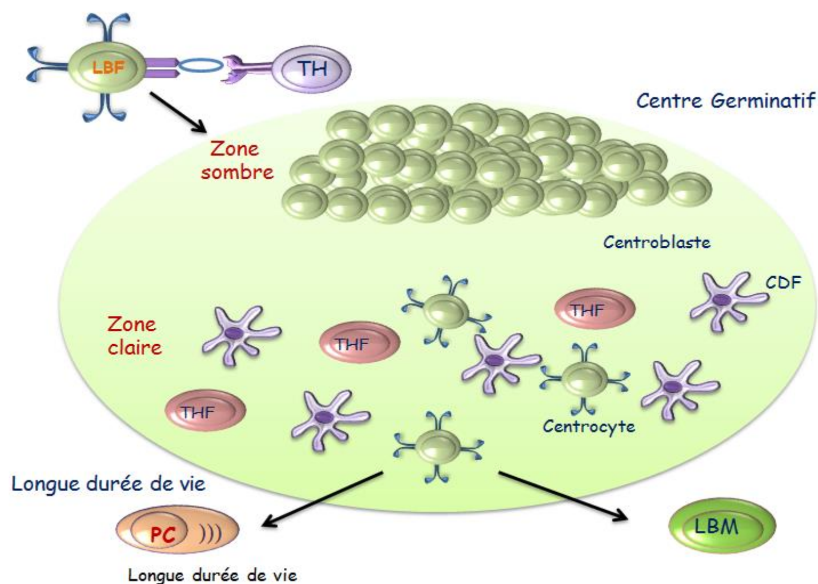
Contact LB-TH

C. Réponse folliculaire et formation du centre germinatif :

Dès l'initiation du centre germinatif, les LB entrent en prolifération rapide ; Ces cellules portent le nom de centroblastes. Par la suite, les cellules exprimant un BCR avec forte affinité cesseront de se diviser, et migrent dans la zone claire ; A ce niveau les cellules portent le nom de centrocytes.

Les centrocytes entrent en contact avec les cellules dendritiques folliculaires « CDF », et les LT Helper Folliculaires « LTHF ».

Une interaction de forte affinité avec la cellule dendritique est nécessaire à leur survie. Les cellules T fournissent aux centrocytes un signal de survie supplémentaire à travers l'antigène CD40.



Centre germinatif

Le centre germinatif est le siège de 03 évènements importants :

i. Maturation d'affinité (Hyper mutation somatique):

L'hyper mutation somatique (SHM) est un processus par lequel des mutations ponctuelles sont introduites dans les régions variables des chaînes lourdes et légères du BCR à fin d'augmenter l'affinité des anticorps produits.

ii. Commutation isotypique :

C'est un processus qui sert au remplacement du locus Cμ par un autre locus, afin **d'exprimer une immunoglobuline d'un autre isotype** qui aura un rôle bien déterminé au sein de l'organisme. En effet le choix de l'isotype se fait suivant la réponse immunitaire voulue.

Les interactions de nombreuses cytokines avec les cellules B créent des signaux requis pour la prolifération et la commutation de classe.

iii. Différenciation en LB mémoire ou en plasmocyte :

- Les LB mémoires :

Les LB mémoires circulent dans les le sang et dans les organes lymphoïdes secondaires. Elles sont le support de la réponse humorale secondaire.

- Les plasmocytes :

Les plasmocytes (PC) sont le stade de différenciation terminal des LB.

Ce sont des cellules spécialisées dans la sécrétion d'anticorps. Les plasmocytes forment des foyers au niveau de la moelle osseuse.